

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juillet 2008

FORSTEO 20 µg / 80 µl, solution injectable en stylo pré-rempli
B/1, 3 ml en stylo prérempli – Code CIP : 3622162

Laboratoires LILLY FRANCE SAS

tériparatide

Médicament d'exception
Liste I

Date de l'AMM : 10 juin 2003 (procédure centralisée)

Date du dernier rectificatif d'AMM : 2 avril 2008 (Extension d'indication dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication « Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tériparatide

1.2. Indications thérapeutiques

- « Traitement de l’ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture :
  Ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l’incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

- **Traitement de l’ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale »**

1.3. Posologie

La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour, par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.
Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d’injection.
Un manuel d’utilisation est également disponible pour l’apprentissage de l’usage correct du stylo.

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois. Ce traitement de 18 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d’un patient.

Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

D’autres traitements de l’ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l’interruption du traitement par FORSTEO.

Utilisation en cas d’insuffisance rénale : FORSTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORSTEO doit être utilisé avec prudence.

Utilisation en cas d’insuffisance hépatique : aucune donnée n’est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique.

Enfants : aucune évaluation n’a été effectuée chez l’enfant. FORSTEO ne doit pas être utilisé chez des enfants ou de jeunes adultes dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Personnes âgées : aucune modification de posologie liée à l’âge n’est nécessaire.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

H : Hormones systémiques
H05 : Médicaments de l'équilibre calcique
H05 A : Hormones parathyroïdiennes
H05 AA : Hormones parathyroïdiennes
H05AA02 : Tériparatide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Le tériparatide est le seul médicament ostéoformateur indiqué dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Bisphosphonates utilisés dans l'ostéoporose cortisonique
ACTONEL 5 mg : maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

DIDRONEL 400 mg et génériques : prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone.

FOSAMAX 5 mg (non commercialisé) : prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude (Etude GHBZ) a été déposée par le laboratoire.

3.1. Efficacité

Objectif principal de l'étude
Evaluer si l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO lombaire) observée après un traitement de 18 mois par FORSTEO est supérieure à celle observée avec l'alendronate 10mg chez des patients à risque de fracture recevant des corticoïdes depuis au moins 3 mois.

Méthodologie
Type d'étude :
Etude de phase III randomisée, en double aveugle, ayant comparé Forsteo 20µg/j à l'alendronate 10mg/j pendant 36 mois chez des patients à risque de fracture recevant des corticoïdes depuis au moins 3 mois à une posologie ≥ 5mg/jour d'équivalent prednisone.

Durée : L'analyse principale a été réalisée sur les 18 premiers mois de l'étude. Seuls ces résultats seront présentés ci dessous.

Critères d'inclusion
Patients (homme ou femme) de plus de 21 ans traités par des corticoïdes (dose moyenne ≥ 5mg/jour d'équivalent prednisone) pendant au moins 3 mois et ayant un T score ≤ -2 (ou T

score ≤ -1 en cas d'antécédent de fracture liée à l'utilisation des corticoïdes) sur une DMO lombaire ou col fémoral ou hanche totale.

Critères de non-inclusion :

- anomalie du métabolisme osseux autre que celle induite par la prise de corticoïdes;
- épisodes de lithiase urinaire dans les deux ans précédant la randomisation;
- antécédent de traitement à visée anti-ostéoporotique :
    - bisphosphonate par voie orale pendant 2 mois ou plus au cours des 12 mois précédant l'inclusion ou 2 semaines ou plus au cours des 6 mois précédant l'inclusion;
    - bisphosphonate administré par voie intraveineuse au cours des 24 mois précédant l'inclusion et ce quelle que soit la durée de traitement;
    - calcitonine dans les deux semaines précédant l'inclusion;
    - androgènes ou autres stéroïdes anaboliques dans les 6 mois précédant l'inclusion;
    - fluor dans les 6 mois précédant l'inclusion ou pendant plus de 6 mois quelle que soit la période considérée

Traitement
Randomisation en deux groupes avec stratification sur le sexe et sur les antécédents de traitement par bisphosphonates.

Groupe Forsteo : tériparatide 20µg/j par voie sous-cutanée + placebo oral
Groupe alendronate : alendronate 10mg/j par voie orale + placebo injecté par voie sous-cutanée

Tous les patients ont également reçu une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et en vitamine D (400 à 1200 UI) au moins 4 semaines avant le début de l'étude et pendant toute sa durée.

<u>Note</u>
L'alendronate 10mg n'a pas l'AMM dans cette indication.
Cependant, selon les recommandations GREES [1], il semble être un comparateur acceptable.

Critère principal de jugement :
Variation de la DMO lombaire

<u>Note</u>
La pertinence clinique de la DMO n'est pas optimale car la relation entre un gain sur la DMO (critère paraclinique) et la réduction de l'incidence des fractures (critère clinique) est mal établie dans l'ostéoporose cortisonique.

Critères secondaires : ont notamment été étudiés,
Variation DMO col fémoral ou hanche totale
Fractures vertébrales ou non vertébrales

<u>Résultats :</u>
Le protocole prévoyait une analyse principale des résultats en ITT.
429 patients ont été randomisés.
428 patients ont reçu un traitement (214 patients par groupe)

- [1] Abadie EC**,** Devogealer JP, Ringe JD, et al. Recommendations for the registration of agents to be used in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: updated recommendations from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. Seminars in Arthritis & Rheumatism. 2005 Aug;35(1):1-4

Caractéristiques des patients (Cf Tableau 1)
A l'inclusion, 80% des patients étaient des femmes parmi lesquelles 80% étaient ménopausées.
Les patients avaient un T score lombaire de -2,5 en moyenne dans le bras alendronate 10 mg et de -2,4 dans le bras Forsteo. 27,6% des patients avaient un antécédent de fracture vertébrale, et environ 20 % un antécédent de fracture non vertébrale par fragilité osseuse.
Les patients recevaient entre 7,5 et 7,8 mg/jour d'équivalent prednisone (posologie médiane) depuis au moins un an.

Tableau n°1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Alendronate 10mg (n=214)	**Forsteo 20µg (n=214)**
Hommes (%)	41 (19,2%)	42 (19,6%)
Femmes (%)	173 (80,8%)	172 (80,4%)
ménopausées (%)	143 (82,7%)	134 (78,4%)
non ménopausées (%)	30 (17,3%)	38 (22,1%)
Age (ans) (Moyenne ± ET)	59,1± 1,53	57,9 ± 1,52
Traitement par corticoïde :		
Dose médiane en équivalent de prednisone (mg/j)	7,8	7,5
Durée médiane (années)	1,2 (0,25 - 5,7)	1,5 (0,25 - 5,2)
Pathologie sous jacente justifiant la prise de corticoïdes		
1. Rhumatismes inflammatoires dont :	161 (75,2%)	161 (75,2%)
Polyarthrite rhumatoïde	111 (51,9%)	98 (45,8%)
Lupus érythémateux disséminé	21 (9,8%)	28 (13,1%)
Pseudopolyarthrite rhizomélique	8 (3,7%)	10 (4,7%)
Vascularites	3 (1,4%)	5 (2,3%)
Autres	18 (8,4%)	20 (9,3%)
2. Pathologies respiratoires	31 (14,5%)	29 (13,6%)
3. Maladies digestives inflammatoires	4 (1,9%)	3 (1,4%)
4. Autres	18 (8,4%)	21 (9,8%)
Traitement anti-ostéoporotique préalable par bisphosphonate (%)	20 (9,3%)	20 (9,3%)
Antécédent de fractures vertébrales (%)	53 (25,4%)	62 (30,0%)
Antécédent de fractures non vertébrales par fragilité (%)	43 (20,1%)	42 (19,6%)
DMO lombaire (g/cm2) (Moyenne ± ET)	0,867 ± 0,014	0,865 ± 0,014
T Score (Moyenne ± ET)		
Lombaire	-2,5 ± 0,1	-2,4 ± 0,1
Hanche totale	-2,0 ± 0,1	-2,0 ± 0,1
Col fémoral	-2,0 ± 0,1	-2,2 ± 0,1

Note
La population de l'essai est majoritairement composée de patients ayant un autre facteur d'ostéoporose en plus de la corticothérapie.

Résultats sur les critères de jugement
Soixante neuf pour cent des patients ont terminé les 18 mois d'étude. Les motifs de sortie d'essai prématurée sont présentés dans le tableau ci dessous :

	Alendronate 10 mg (n = 214)	**Forsteo 20 µg (n = 214)**	**p**
Décision personnelle	30 (14,0%)	16 (7,5%)	0,027
Evénements indésirables	13 (6,1%)	25 (11,7%)	0,037
Décès	12 (5,6%)	7 (3,3%)	NS
Perdus de vue	8 (3,7%)	3 (1,4%)	NS
Violation de protocole	3 (1,4%)	3 (1,4%)	NS
Décision de l'investigateur	0 (0%)	3 (1,4%)	NS
Décision du promoteur	1 (0,5%)	3 (1,4%)	NS
Autres raisons	1 (0,5%)	3 (1,4%)	NS
Critères d'inclusion non respectés	2 (0,9%)	1 (0,5%)	NS
Total	**70 (32,7%)**	**64 (29,9%)**	**NS**

A 18 mois, 103 patients avaient arrêté le traitement par corticoïde (56 [26.2%] dans le groupe alendronate, 47 [22.0%] dans le groupe FORSTEO) ce qui représente 24% de la population totale incluse dans l'étude.

Sur la DMO

Tableau 2 : Gain de DMO lombaire entre la valeur initiale et 18 mois

	Alendronate 10mg	**Forsteo 20 µg**	**p**
DMO lombaire *(critère principal)*			
n	195	198	
DMO initiale moyenne (g/cm2)	0,869 ± 0,014	0,867 ± 0,015	NS
Variation moyenne (g/cm2)	0,028 ± 0,006	0,059 ± 0,006	<0,001
Variation moyenne en pourcentage (%)	**+3,4 ± 0,7%**	**+7,2 ± 0,7%**	**<0,001**
Hommes	+3,1 ± 1,8%	+5,7 ± 1,8%	NS
Femmes non ménopausées	-1,9 ± 2%	+4,2 ± 1,6%	<0,001
Femmes ménopausées	+3,5 ± 0,8%	+7,4 ± 0,8%	<0,001
DMO hanche totale *(critère secondaire)*			
n	176	185	
DMO initiale moyenne (g/cm2)	0,786 ± 0,014	0,771 ± 0,014	NS
Variation moyenne (g/cm2)	0,017 ± 0,004	0,026 ± 0,004	0,006
Variation moyenne en pourcentage (%)	**+2,2 ± 0,5%**	**+3,6 ± 0,5%**	**0,003**
Hommes	+2 ± 1,5%	+4,1 ± 1,6%	NS
Femmes non ménopausées	+0,9 ± 1,4%	+3,8 ± 1,2%	0,005
Femmes ménopausées	+2,5 ± 0,6%	+3,3 ± 0,6%	NS
DMO col fémoral *(critère secondaire)*			
n	176	185	
DMO initiale moyenne (g/cm2)	0,729 ± 0,014	0,710 ± 0,014	NS
Variation moyenne (g/cm2)	0,014 ± 0,005	0,024 ± 0,005	0,011
Variation moyenne en pourcentage (%)	**+2,1 ± 0,7**%	**+3,7 ± 0,8**%	**0,012**
Hommes	+3,1 ± 2,6%	+6,7 ± 2,8%	NS
Femmes non ménopausées	+1,3 ± 1,8%	+2,4 ± 1,5%	NS
Femmes ménopausées	+1,2 ± 0,7%	+2,3 ± 0,7%	NS

Après 18 mois de traitement, l'augmentation de la DMO sous Forstéo a été significativement supérieure à celle du groupe alendronate, la différence entre les 2 groupes étant en moyenne de 3,8 % au rachis lombaire, 1,4 % à la hanche totale et 1,6% au col fémoral.

Efficacité anti-fracturaire (critère secondaire)

L'analyse antifracturaire n'a été réalisée que chez 165 des 214 patients (77%) pour le groupe alendronate et que chez 171 des 214 patients (80%) du groupe FORSTEO.
Les résultats doivent donc être interprétés avec la plus grande prudence compte tenu du nombre de patients pour lesquels la donnée n'est pas disponible (22%).

Tableau 3 : incidence des fractures vertébrales radiographiques (analyse en sous groupe)[2]

Catégorie	**Fracture**	**Alendronate n (%)**	**FORSTEO n (%)**	**p**
Tous		165 (100)	171 (100)	
	Absence	155 (93.9)	170 (99,4)	
	Fracture vertébrale	10 (6,1)	1 (0,6)	0,004
Femme ménopausée		111 (67,3)	106 (62)	
	Absence	105 (63,6)	105 (61,4)	
	Fracture vertébrale	6 (3,6)	1 (0,6)	0,038
Femme non ménopausée		23 (13,9)	33 (19,3)	
	Absence	23 (13,9)	33 (19,3)	-
	Fracture vertébrale	0 (0)	0 (0)	-
Homme		31 (18,8)	31 (18,1)	
	Absence	27 (16,4)	31 (18,1)	
	Fracture vertébrale	4 (2,4)	0 (0)	0,048

3.2. Tolérance

Données de l'étude
Aucun décès n'a été relié à l'exposition à Forsteo
Aucun cas de cancer n'a été relié à l'exposition à Forsteo.
Le nombre de patients sortis d'essai pour effets indésirables a été de 13 (6,1%) dans le groupe alendronate versus 25 (11,7%) dans le groupe Forsteo.
Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de fréquence, de gravité des événements indésirables.
Les événements indésirables non graves les plus fréquemment observés avec Forsteo ont été les sensations vertigineuses, céphalées, réactions au point d'injection.
Des épisodes d'hypercalcémie ont été rapportés chez 15% des patients traités par Forsteo versus 4,7% des patients traités par alendronate.
Le profil de tolérance de FORSTEO chez l'homme n'a pas différé de celui observé chez la femme. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié.
Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par FORSTEO ont été : nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses.
Le plan de gestion de risque européen intégrant la surveillance des risques d'ostéosarcome, d'hypercalcémies et d'hypotension orthostatique a été complété pour introduire une surveillance particulière chez les femmes en âge de procréer.

Données du RCP
Les effets indésirables ont été classés selon la convention suivante : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥1 /100, < 1/10), peu fréquents (≥1/1.000, < 1/100), rares (≥1 /10.000, < 1/1.000), très rares (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

[2] Tableau extrait de l'EPAR

Classification par organe	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	rares: Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, oedème bucco-facial, urticaire généralisé, douleurs thoraciques, oedèmes (principalement périphériques). Fréquents : manifestations au site d'injection modérées et transitoires incluant : douleur, gonflement, érythème,
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquents : hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/l (11 mg/dl) Rares: Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/l (13 mg/dl)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquents : myalgie, arthralgie Fréquence indéterminée : crampes/douleurs dorsales*
Investigations	Peu fréquents : augmentation des phosphatases alcalines

* Des cas graves de crampes ou de douleurs dorsales ont été rapportés dans les minutes suivant l'injection.

3.3. Conclusion

Une étude contrôlée versus alendronate 10mg a été réalisée chez des patients (N=428) ayant une ostéoporose cortisonique composée majoritairement de femmes ménopausées (N=277). A l'inclusion, les patients, âgés en moyenne de 59 ans, avaient un T-score moyen de l'ordre de -2,5 au rachis lombaire et de –2,1 au col fémoral. De plus, 28% avaient déjà fait une ou plusieurs fractures vertébrales et 20% une fracture périphérique par fragilité osseuse.

Sur la DMO lombaire ;
Il a été démontré que FORSTEO (tériparatide) augmentait significativement la masse osseuse lombaire par rapport à l'alendronate 10mg.

Efficacité antifracturaire ;
Les données fracturaires à 18 mois n'ont porté que sur 78% des patients randomisés. Aucune conclusion sur une réduction de l'incidence des fractures (vertébrales ou non vertébrales) n'est donc possible.

Tolérance :
Les effets indésirables observés ont été conformes au profil de tolérance déjà connu de cette spécialité.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle est caractérisée par une diminution de masse osseuse et une altération de la microarchitecture de l'os, augmentant la fragilité osseuse et le risque fracturaire.
La perte osseuse est précoce et elle est particulièrement importante durant les premiers mois de traitement.
L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

FORSTEO est un traitement curatif.
FORSTEO augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été formellement démontrée.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
FORSTEO est un médicament de première ou de deuxième intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt en termes de Santé Publique
Compte tenu de la fréquence de l'ostéoporose cortisonique et de la gravité de ses conséquences, le fardeau de la maladie peut être considéré comme modéré en termes de santé publique.

L'amélioration de la prise en charge de l'ostéoporose constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO[3]).

Au vu des données disponibles issues d'une étude versus FOSAMAX 10 mg (bénéfice sur la DMO lombaire, peu prédictive du risque fracturaire en cas d'ostéoporose cortisonique et bénéfice anti-fracturaire non formellement démontré), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire pour FORSTEO sur la morbidité et la qualité de vie.
De plus, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique réelle n'est pas assurée dans la mesure où le profil des patients en vie réelle risque de différer (en termes de sévérité de l'ostéoporose, de statut ménopausique, de maladie sous-jacente et de durée de traitement par corticoïde).

Au total, les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité FORSTEO apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FORSTEO dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que FORSTEO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture, présentant au moins deux fractures vertébrales.

[3] Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prévention de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagée lors d'une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), administrée par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.
En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement doit être systématiquement instauré. En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement devra être envisagé si le T-score rachidien ou fémoral est < -1,5.

Les bisphosphonates : DIDRONEL 400 mg et génériques, ACTONEL 5 mg et FOSAMAX 5 mg (non commercialisé) permettent de prévenir la perte de masse osseuse dès le début de la corticothérapie.

FORSTEO peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes ou chez les femmes à haut risque fracturaire (c'est à dire ayant au moins 2 fractures vertébrales), dans le respect des contre-indications.
Il doit être administré une fois par jour, par injection sous-cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen.
La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois. Le relais sera pris par un autre médicament en particulier un bisphosphonate.

4.4. Population cible

La population cible de FORSTEO correspond aux patients ayant une ostéoporose cortisonique (corticothérapie de plus de 3 mois à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg / jour de prednisone ou équivalent) avec un risque élevé de fracture (antécédent d'au moins 2 fractures vertébrales) On ne dispose pas des données permettant de fournir une évaluation précise de cette population.

Sachant que la corticothérapie systémique prolongée constitue l'un des facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture par fragilité osseuse tant chez l'homme que chez la femme ménopausée, l'extension d'indication de FORSTEO à l'ostéoporose cortisonique sévère augmentera peu la population cible correspondant à ses deux indications précédentes (160 000 patients environ). On peut estimer le supplément de patients lié à l'extension d'indication à 1000 à 2000 patients au plus. Il s'agit de patients ayant une ostéoporose purement cortisonique à risque élevé de fracture (présentant au moins 2 fractures vertébrales).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1. <u>Périmètre de remboursement</u>
Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est à dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

4.5.2. <u>Conditionnement</u> : Adapté aux conditions de prescription

4.5.3. <u>Taux de remboursement</u> : 65%

4.5.4. <u>Médicament d'exception</u>